

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-140179

(43)公開日 平成5年(1993)6月8日

(51)Int.Cl.⁵

C 0 7 H 9/06

19/167

// A 6 1 K 31/70

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

ADU

8314-4C

ADY

8314-4C

審査請求 未請求 請求項の数 2(全 9 頁)

(21)出願番号

特願平3-309467

(22)出願日

平成3年(1991)11月25日

(71)出願人 000006770

ヤマサ醤油株式会社

千葉県銚子市新生町2丁目10番地の1

(72)発明者 米田文郎

大阪府高槻市高見台16番15号

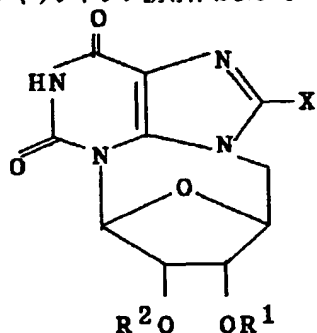
(74)代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

(54)【発明の名称】 9, 5'-シクロヌクレオシド誘導体および該誘導体を製造するための合成中間体

(57)【要約】 (修正有)

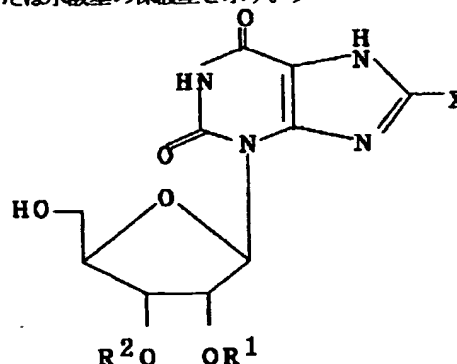
【目的】 抗ウィルス作用および/または細胞増殖抑制作用を有する新規な化合物および該化合物を製造するのに有用な新規合成中間体を提供すること。

【構成】 式(I)で表わされる9, 5'-シクロヌクレオシド誘導体およびその塩、とし、ならびに(I)の化合物を合成する有力な中間体である式(II)で表わされるイソキサントシン誘導体およびその塩。



(I)

〔式中、Xは水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R¹ およびR² は水素原子または水酸基の保護基を示す。〕



(II)

〔式中、Xは水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R¹ およびR² は水素原子または水酸基の保護基を示す。〕

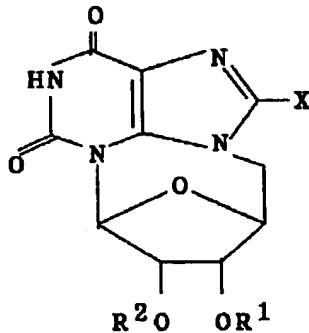
BEST AVAILABLE COPY

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(I)

【化1】

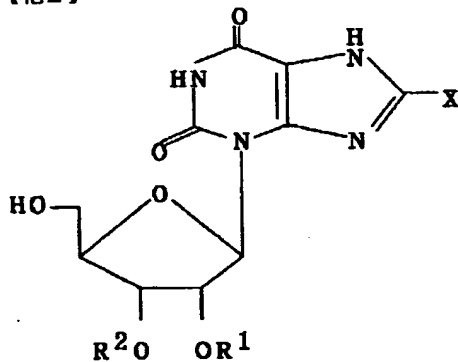


(I)

(式中、Xは水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R¹ および R² は水素原子または水酸基の保護基を示す) で表わされる9, 5'-シクロヌクレオシド誘導体およびその塩。

【請求項2】式(II)

【化2】



(II)

(式中、Xは水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R¹ および R² は水素原子または水酸基の保護基を示す) で表わされるイソキサントシン誘導体およびその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗ウィルス作用および/または細胞増殖抑制作用を有する9, 5'-シクロヌクレオシド誘導体および該誘導体を製造するのに有用な合成中間体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】プリンヌクレオシドが広範な生物活性を有することは広く知られている。また、そのなかのいくつかの化合物は既に医薬として使用されている。しかし、イソキサントシン(すなわち、3-(β-D-リボフラノシル)キサンチン)誘導体および該誘導体から導かれるヌクレオシド誘導体に関しては、それらの合成、並びに生物活性についてほとんど報告がなされていない

2

のが現状である。

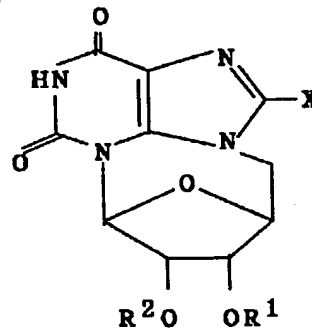
【0003】

【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明は、イソキサントシン誘導体から導かれる新規で有用なヌクレオシド誘導体を提供することを目的とするものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、イソキサントシン誘導体から文献未記載の9, 5'-シクロヌクレオシド誘導体を合成することに成功し、また、これら化合物が抗ウィルス作用および/または細胞増殖抑制作用を有することを見出し、よって、これら化合物が抗ウィルス剤または抗腫瘍剤としての利用が期待できるものであることを知見し、本発明を完成するに至った。本発明は、式(I)

【化3】

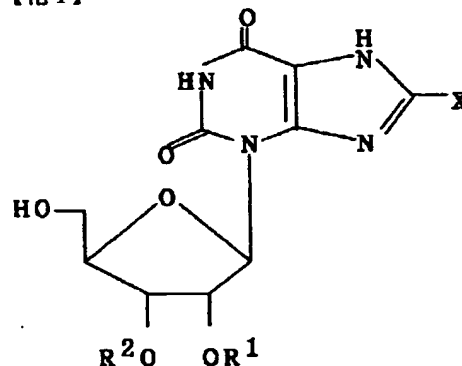


(I)

(式中、Xは水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R¹ および R² は水素原子または水酸基の保護基を示す) で表わされる9, 5'-シクロヌクレオシド誘導体(以下、本発明化合物と称することもある)およびその塩を提供するものである。

【0005】また、本発明は、上記本発明化合物を製造するのに有用な合成中間体として式(II)

【化4】



(II)

(式中、Xは水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R¹ および R² は水素原子または水酸基の保護基を示す) で表わされるイソキサント

シン誘導体(以下、本発明の合成中間体と称することもある)およびその塩を提供するものである。

【0006】I 本発明化合物およびその合成中間体
本発明化合物は上記式(I)で表わされるものであり、
式中のX、R¹ およびR² は上記定義のとおりである。
Xで表わされる低級アルキル基としては、炭素数1〜5
程度の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、具体的には
メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブ
チル、t-ブチル、n-ペンチル、n-オクチルなどを
例示することができる。Xで表わされるアリール基とし
ては、フェニル、またはハロゲン、アルキル、アルコキ
シなどの置換基を有する置換フェニル基を例示すること
ができる。また、アラルキル基としては、上述の低級アル
キル基の末端の水素原子が上述のアリール基で置換さ
れたものを例示することができる。

【0007】R¹ およびR² で表わされる水酸基の保護
基としては、ヌクレオシドの水酸基の保護基として常用
されているものでよく、特に限定されない。具体的
には、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、ト
リフルオロアセチル、メトキシアセチル、プロピオニ
ル、n-ブチリル、(E)-2-メチルブテノイル、イ
ソブチリル、ペンタノイル、ベンゾイル、o-(ジプロ
モメチル)ベンゾイル、o-(メトキシカルボニル)ベ
ンゾイル、p-フェニルベンゾイル、2, 4, 6-トリ
メチルベンゾイル、p-トルオイル、p-アニソイル、
p-クロロベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、 α -ナ
フトイルなどのアシル基；ベンジル、フェネチル、3-
フェニルプロピル、p-メトキシベンジル、p-ニトロ
ベンジル、o-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、p
-シアノベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメ
チル(トリチル)、 α もしくは β -ナフチルメチル、 α
-ナフチルジフェニルメチルなどのアラルキル基；トリ
メチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルイソプロピ
ルシリル、イソプロピルジメチルシリル、メチルジ-t
-ブチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチ
ルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、テトラ
イソプロピルジシロキサンなどのシリル基；メトキシ

メチル、エトキシメチルなどのアルコキシメチル基；イ
ソプロピリデン、エチリデン、プロピリデン、ベンジリ
デン、メトキシメチリデンなどのアセタール型もしくは
ケタール型保護基などを例示することができる。本発明
の合成中間体は前記式(II)で表わされるものであり、
式中のX、R¹ およびR² は式(I)の対応するものと
同じものが例示される。

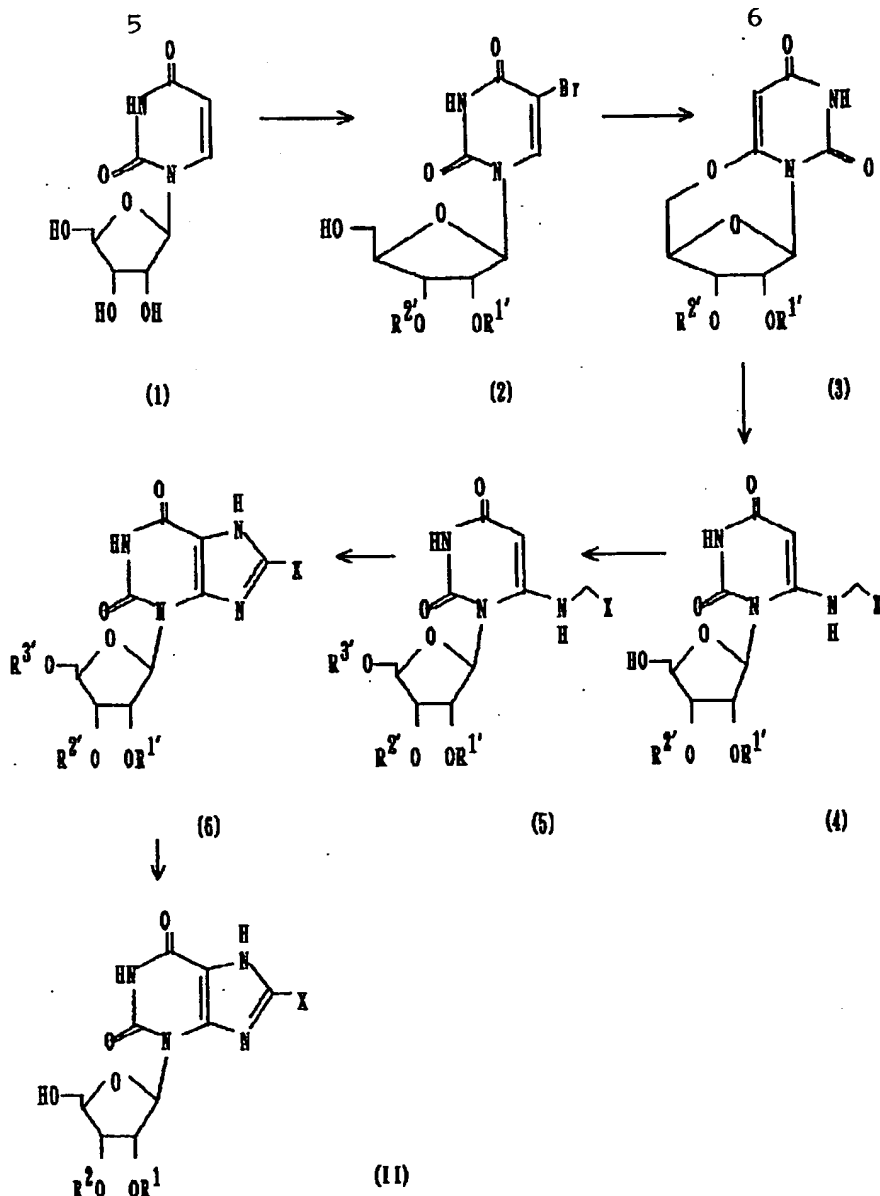
【0008】本発明化合物または本発明の合成中間体は
遊離型または塩型として存在しうる。塩型としては、例
えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩などの無機酸塩；ナ
トリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシ
ウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩などアルカリ土類
金属塩；アンモニウム塩；シュウ酸塩、クエン酸塩、リン
ゴ酸塩などの有機酸塩を例示することができる。これ
ら塩の中でも、本発明化合物の塩型としては、薬学的に
許容される塩が好ましい。

【0009】II 本発明化合物の製造法

本発明化合物は、たとえば、式(II)の本発明の合成中
間体を塩基性溶媒中、トシル化剤と反応させ、濃縮後、
得られた残渣をアルカリで処理することにより製造する
ことができる。反応溶媒としては、トリエチルアミン、
トリブチルアミン、ジエチルアニリン、ピリジンなどの
塩基性溶媒単独、または上記塩基性溶媒とアセトニトリ
ル、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、テトラヒド
ロフラン、ジオキサンなどとの混合溶媒を使用すること
ができる。特に、ピリジンまたはその混合溶媒を使用す
るのが好ましい。本発明の合成中間体とトシル化剤(た
えば、p-トルエンスルホンクロリドなど)との反応は、0〜30℃前後の温度で1〜50時間程度反応さ
せることにより実施することができる。反応後、反応液
を濃縮して得られる残渣を炭酸水素ナトリウム、炭酸水
素カリウムなどの炭酸水素塩の水溶液で処理すること
により本発明化合物を得ることができる。

【0010】本発明の合成中間体は、たとえば、下記の
フローチャートにしたがって製造することができる。

【化5】



(式中、X、R¹ および R² は前記と同意義を有し、R^{1'} ~ R^{3'} は水酸基の保護基を示す。)

【0011】式(1)の化合物は公知化合物のウリジンであり、このウリジンを出発原料として J. Org. Chem., 34, 1390(1969)に記載の方法にしたがって式(3)の化合物を得ることができる。式(3)の化合物を次いでアミン類(X-CH₂-NH₂ : Xは前記と同意義)と反応させて式(4)の化合物を得る。その際反応は、40~70℃の温度で10~50時間程度反応させることにより実施することができる。こうして得られた式(4)の化合物の5'位の水酸基に水酸基の保護基を常法により導入し、式(5)の化合物を得る。保護基としては前記R¹ およびR² で例示したものと同一ものを例示することができる。得られた式(5)の化合物は次いで亜硝酸またはその塩と反応させ、続けて100~200℃で*50

*加熱するかトルエン中で還流することにより式(6)の化合物を得る。この際、式(5)の化合物と亜硝酸との反応は、酢酸、水、などの水溶液中、10~40℃で0.1~5時間程度反応させることにより実施することができる。最後に、得られた式(6)の化合物の5'位の水酸基保護基を常法により除去し、必要に応じて2'位および/または3'位の水酸基の保護基も除去して式(II)で表わされる本発明の合成中間体を得る。各保護基の除去法は使用した保護基で常用されている方法を採用すればよい。

【0012】

【発明の効果】このようにして得られる本発明の合成中間体は本発明化合物を製造する原料として有用である。また、この合成中間体から簡便な方法で得られる本発明化合物は、抗ウィルス作用および/または細胞増殖抑制

7

作用(抗腫瘍作用)を有し、よって抗ウイルス剤または抗腫瘍剤としての開発が期待できるものである。

【0013】

【実施例】以下、実施例を示し、本発明をより具体的に説明する。

実施例1

1-1:式(2)の化合物(式中、 $R^1 = R^2 =$ イソプロピリデン)の合成

水400mlにウリジン25gを加え室温で攪拌下、臭素(Br_2)6.8mlを滴下して室温で一晩放置した。得られた反応液を熱をかけずに濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え、再度濃縮し、析出した結晶をろ取した。得られた粗結晶はエタノール-ヘキサン混合溶媒にて洗浄後、アセトン400mlに加え、これに少量のp-トルエンスルホン酸を加えて2時間還流した。還流終了後、減圧濃縮して析出してくる結晶をろ取し、アセトン-エーテル混合溶媒から結晶化させて目的化合物26.0g(収率69.9%)を得た。

融点: 267℃

【0014】1-2:式(3)の化合物(式中、 $R^1 = R^2 =$ イソプロピリデン)の合成

ナトリウム4.12gを含む乾燥エタノール400mlに1-1で得られた化合物26.0gを加え、アルゴン気流下で16時間還流した。還流後、減圧濃縮し、得られた残渣に水100mlを加え、さらに氷冷下で酢酸を加えた後、クロロホルムで抽出し、水で洗浄した。減圧濃縮後、残渣を酸化アルミニウムカラムで精製し、アセトン-エーテル混合溶媒から結晶化させて目的化合物13.6g(収率67.2%)を得た。

融点: 240℃

1H -NMR($CDCl_3$, 200MHz): δ (ppm)

9.49(1, broad s, NH)、6.58(1, s, H-5)、5.41(1, s, H-1')、4.92(1, d, H-2')、4.82(1, d, H-3')、4.59(1, m, H-4')、4.49、4.01(2, 各d, d, H-5')、1.53、1.35(6, 2s, イソプロピリデンのメチル)

($J_{1' \cdot 2'} = 0$, $J_{2' \cdot 3'} = 5.86$, $J_{3' \cdot 4'} = 0$, $J_{4' \cdot 5'} = 1.61$, 0.96 , $J_{5' \cdot 5'} = 12.5$ Hz)

IR($CHCl_3$): cm^{-1} : 1713, 1691, 1635

【0015】1-3:式(4)の化合物(式中、 $X = H$, $R^1 = R^2 =$ イソプロピリデン)の合成

1-2で得られた化合物2.65gと乾燥メチルアミン(CH_3NH_2)20mlをステンレススチールのボンベに加え、55℃で36時間反応させた後、減圧乾燥

8

し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的化合物2.31gを油状物質として得た(収率78.4%)。この油状物質をフリーザー中に放置することで目的物質を結晶化させ、これをろ取した。

融点: 147℃

1H -NMR(d_6 -DMSO, 200MHz): δ (ppm)

10.7(1, s, NH-3)、7.04(1, q, NH-6)、6.24(1, d, H-1')、5.61(1, t, OH-5')、5.03(1, d, d, H-2')、4.81(1, d, d, H-3')、4.52、(1, s, H-5)、4.06(1, d, t, H-4')、3.64(2, d, d, H-5')、2.62(3, d, CH_3N)、1.49、1.28(6, 2s, イソプロピリデンのメチル)

($J_{1' \cdot 2'} = 3.7$, $J_{2' \cdot 3'} = 6.6$, $J_{3' \cdot 4'} = 3.7$, $J_{4' \cdot 5'} = 3.7$, $J_{5' \cdot 5'} - OH = 4.4$, $J_{NHCH_3} = 4.4$ Hz)

20

IR(ヌジオール): cm^{-1} : 3301, 1714

【0016】1-4:式(5)の化合物(式中、 $X = H$, $R^1 = R^2 =$ イソプロピリデン、 $R^3 =$ アセチル)の合成

1-3で得られた化合物1.07gをビリジン2mlに懸濁させ、これに無水酢酸1mlを加え、室温で4時間放置した。反応後、減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、水洗後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムにて精製し、アセトン-エーテル混合溶媒から結晶化させて目的化合物1.02g(収率83.6%)を得た。

融点: 116℃

元素分析: $C_{15}H_{21}O_7N_3$ として

計算値(%) C: 50.70, H: 5.96, N: 11.83

実測値(%) C: 50.45, H: 5.89, N: 11.54

1H -NMR(d_6 -DMSO, 200MHz): δ (ppm)

10.7(1, broad s, NH-3)、7.17(1, q, NH-6)、5.86(1, s, H-1')、5.20(1, d, H-2')、4.81(1, d, d, H-3')、4.49(1, s, H-5)、4.26~4.10(3, m, H-4')、5')、2.65(3, d, NCH_3)、2.01(3, s, アセチル)、1.48、1.28(6, 2s, イソプロピリデンのメチル)

($J_{1' \cdot 2'} = 0$, $J_{2' \cdot 3'} = 6.6$, J

50

9

$3', 4' = 3.3,$
 $J_{NH-CH} = 4.0 \text{ Hz}$

IR (CHCl₃) : cm^{-1} : 3401, 3005, 1715, 1677, 1614

【0017】1-5:式(5)の化合物(式中、X=H、R^{1'}~R^{3'}=アセチル)の合成

1-4で得られた化合物749mgをメタノール6mlに加え、室温で攪拌後、5%塩酸を2.5ml 10 加え、40~50℃で14時間反応させた。反応後、減圧下濃縮して得られた残渣をピリジン(2ml)およびクロロホルム(1ml)の混合溶媒に加え、攪拌した。攪拌後、無水酢酸1.5mlおよびジメチルアミノピリジンを少量加え、0℃で2日間反応させた。反応後、反応液を減圧濃縮して残渣を得、これを氷冷下炭酸水素ナトリウム溶液に加え、クロロホルムで抽出後水洗し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、アセトン-エーテル混合溶媒から結晶化して目的化合物517mg(収率61.4%)を得た。

融点: 147℃

元素分析: C₁₆H₂₁O₉N₃として

計算値(%) C: 48.12、H: 5.30、N: 10.52

実測値(%) C: 47.84、H: 5.21、N: 10.44

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) : δ (ppm)

8.72 (1, broad s, NH-3)、6.54 (1, d, H-1')、5.92 (1, q, NH-6)、5.54 (1, t, H-2')、5.28 (1, d, d, H-3')、4.85 (1, s, H-5)、4.53, 4.29 (2, 各d, d, H-5')、4.23~4.20 (1, m, H-4')、2.81 (3, d, NCH₃)、2.16, 2.12, 2.09 (9, 各s, アセチル)

(J_{1', 2'}=6.6, J_{2', 3'}=7.0, J_{3', 4'}=5.5, J_{4', 5'}=4.0, 2.2, J_{5', 5'}=12,

$J_{NH-CH} = 4.4 \text{ Hz}$)

IR (CHCl₃) : cm^{-1} : 3360, 3007, 1750, 1715, 1676, 1611

【0018】1-6:式(6)の化合物(式中、X=H、R^{1'}~R^{3'}=アセチル)の合成

1-5で得られた化合物144mgを酢酸(2ml)と水(1ml)の混合液に加え、攪拌後、亜硝酸ナトリウム34.2gを加えて室温で1時間反応させた、反応後、氷冷下で炭酸ナトリウム水溶液を加え、ク 50

10

ロロホルムで抽出後水洗し、減圧下で濃縮して残渣を得た。得られた残渣を120℃で30分加熱し、シリカゲルカラムで精製して目的化合物39.5mg(収率26.6%)を油状物質として得た。

¹H-NMR (d⁶-DMSO, 200MHz) : δ (ppm)

13.7 (1, broad s, NH-7)、11.4 (1, s, NH-1)、8.09 (1, s, H-8)、6.26 (1, d, H-1')、5.96 (1, d, d, H-2')、5.63 (1, t, H-3')、4.39, 4.07 (2, 各d, d, H-5')、4.23~4.14 (1, m, H-4')、2.07, 1.99 (9, 2s, アセチル)、(J_{1', 2'}=3.7, J_{2', 3'}=6.2, J_{3', 4'}=6.6, J_{4', 5'}=3.3, 5.5, J_{5', 5'}=11.4)

IR (CHCl₃) : cm^{-1} : 3008, 1750, 1707

UV (EtOH) : λ_{max} (nm) : 206 ($\epsilon_{\text{max}} = 1.12 \times 10^4$)

267 ($\epsilon_{\text{max}} = 9.96 \times 10^3$)

【0019】1-7:式(II)の化合物(式中、X=H、R¹=R²=イソプロピリデン)の合成

1-6で得られた化合物120mgをメタノール(4.5ml)と28%アンモニア水(4.5ml)の混合溶媒に加え、室温で1夜放置後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣にアセトン15ml、2,2-ジメトキシプロパン2mlおよびp-トルエンスルホン酸を少量加えて2時間還流した。還流後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム 30 により精製し、目的化合物82.0mg(収率86.1%)を油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) : δ (ppm)

10.7 (1, broad s, NH-1)、7.88 (1, s, H-8)、6.50 (1, d, H-1')、5.29 (1, d, d, H-2')、5.07 (1, d, d, H-3')、4.42 (1, m, H-4')、3.93, 3.81 (2, 各d, d, H-5')、1.63, 1.37 (6, 各s, イソプロピリデンのメチル)、(J_{1', 2'}=4.4, J_{2', 3'}=6.2, 3, J_{3', 4'}=2.2, J_{4', 5'}=1.1, 1.3, J_{5', 5'}=11Hz)

【0020】1-8:式(I)の化合物(式中、X=H、R¹=R²=イソプロピリデン)の合成

1-7で得られた化合物127mgをピリジン(1ml)とクロロホルム(2ml)の混合溶媒に加え、これを攪拌後、p-トルエンスルホンクロリド326mgを加え、室温で3時間攪拌して反応させた。反応後、減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、次いでク 50 ロロホルムで抽出後希塩酸および水で洗浄し、減圧下で

11

溶媒を留去した。得られた残渣にアセトンおよびp-トルエンスルホン酸(少量)を加え、12時間還流し、還流後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムで精製したのち、メタノール-エーテル混合溶媒から結晶化させて目的化合物51.0mg(収率42.6%)を得た。

融点: 300℃以上

$[\alpha]_D$ (ピリジン): +25.3°

元素分析: $C_{13}H_{14}O_5N_4$ として

計算値(%) C: 50.98, H: 4.61, N: 18.29

実測値(%) C: 51.12, H: 4.45, N: 18.07

1H -NMR(d_6 -DMSO, 200MHz): δ (ppm)

11.3 (1, broad s, NH-1), 7.72 (1, s, H-8), 6.33 (1, s, H-1') ($J_{1', 2'} = 0$ Hz), 4.72~4.85 (4, m, H-2', H-3', H-4', H-5'), 4.19 (1, d, d, H-5')

($J_{4', 5'} = 3.66$, $J_{5', 5'} = 13.2$ Hz), 1.45, 1.24 (6, 各s, イソプロピリデンのメチル)

IR (ヌジヨール): cm^{-1} : 1694

UV (メタノール): λ_{max} 204nm ($\epsilon = 1.35 \times 10^4$)

237nm ($\epsilon = 7.66 \times 10^3$)

263nm ($\epsilon = 8.71 \times 10^3$)

【0021】1-9: 式(I)の化合物(式中、 $X=R^1=R^2=H$)の合成

1-8で得られた化合物14.2mgをメタノール(2ml)と5%塩酸(1ml)の混合溶媒に加え45℃で2時間反応後、析出してきた沈殿をろ取し、メタノールで洗浄して目的化合物9.2mg(収率74.5%)を得た。

融点: 300℃以上

1H -NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)

11.2 (1, broad s, NH-1), 7.74 (1, s, H-8), 6.05 (1, s, H-1') ($J_{1', 2'} = 0$ Hz), 5.20~5.80 (2, 各 broad s, OH-2' およびOH-3'), 4.64, 4.38 (2, dおよびd, d, H-5')

($J_{4', 5'} = 0$, 3.6, $J_{5', 5'} = 14$ Hz), 4.50 (1, m, H-4'), 4.14 (1, t, H-3') ($J_{2', 3'} = 5.5$, $J_{3', 4'} = 4.4$ Hz), 4.04 (1, d, H-2') ($J_{2', 3'} = 5.5$ Hz), IR (ヌジヨール): cm^{-1} : 1665~1693

UV (水): λ_{max} 200nm ($\epsilon = 2.12 \times 10^4$)

12

237nm ($\epsilon = 8.44 \times 10^3$)

267nm ($\epsilon = 1.09 \times 10^4$)

【0022】実施例2

2-1: 式(6)の化合物(式中、 $X=CH_3$, $R^1 \sim R^3 =$ アセチル)の合成

原料化合物として実施例1の1-2で調製した化合物を使用し、メチルアミンの代わりにエチルアミンを用い、60℃で24時間反応させる以外は実施例1の1-3から1-6と同様に反応処理して目的化合物を得た。

^{10}H -NMR($CDCl_3$, 200MHz): δ (ppm)

12.3 (1, broad s, NH-7), 11.4 (1, broad s, NH-1), 6.47 (1, d, H-1') ($J_{1', 2'} = 2.9$ Hz), 6.11 (1, d, d, H-2') ($J_{1', 2'} = 2.9$ Hz, $J_{2', 3'} = 6.6$ Hz), 5.86 (1, t, H-3')

($J_{2', 3'} = 6.6$ Hz, $J_{3', 4'} = 7.0$ Hz), 4.51~4.55 (1, m, H-4'), 4.21~4.36 (2, m, H-5'), 2.57 (1, s, CH_3 -8)

2.14, 2.11, 2.05 (9, 各s, アセチル)
IR ($CHCl_3$): cm^{-1} : 3000, 1746, 1702

【0023】2-2: 式(II)の化合物(式中、 $X=CH_3$, $R^1 \sim R^2=H$)の合成

2-1で得られた化合物793mgをメタノール(6ml)と28%アンモニア(6ml)の混合溶媒に加え、室温で2昼夜反応させ、減圧濃縮後、メタノール-エーテル混合溶媒から結晶化させて目的化合物492mg(収率88.3%)を得た。

融点: 276℃(分解)

$[\alpha]_D$ (水): -18.4°

元素分析: $C_{11}H_{14}O_6N_4$ として

計算値(%) C: 44.30, H: 4.73, N: 18.79

実測値(%) C: 44.57, H: 4.80, N: 18.52

^{40}H -NMR(d_6 -DMSO, 200MHz): δ (ppm)

13.3 (1, broad s, NH-7), 11.2 (1, s, NH-1), 6.12 (1, d, H-1') ($J_{1', 2'} = 6.6$ Hz), 4.79 (1, t, H-2') ($J_{1', 2'} = 6.6$ Hz, $J_{2', 3'} = 5.1$ Hz), 4.10 (1, d, d, H-3') ($J_{2', 3'} = 5.1$ Hz, $J_{3', 4'} = 2.9$ Hz), 3.88 (1, d, d, d, H-4')

($J_{3', 4'} = 2.9$, $J_{4', 5'} = 2.9$, 3.3 Hz), 3.48, 3.63 (2, 各d, d, H-

13

5')

($J_{4'5'} = 2.9, 3.3, J_{5'5''} = 12\text{Hz}$
z)、2.35 (3, s, CH_3-8)

IR (ヌジヨール) : cm^{-1} : 1689

UV (水) : λ_{max} 200nm ($\epsilon = 2.32 \times 10^4$)

271nm ($\epsilon = 1.40 \times 10^4$)

【0024】2-3: 式(I)の化合物(式中、 $X = \text{C}$
 H_3 , $R^1 \sim R^2 = \text{H}$)の合成

2-2で得られた化合物325mg、2, 2-ジ
メトキシプロパン(4ml)、アセトン(6ml)およびp
-トルエンスルホン酸(少量)を混合し、これを24時
間還流させた後減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲ
ルカラムで精製後アセトン-エーテル混合溶媒から結晶
化させて、式(II)の化合物

(式中、 $X = \text{CH}_3$, $R^1 = R^2 = \text{イソプロピリデン}$)
(融点: 177°C)を得た。この化合物を次いで実施例
1の1-8および1-9と同様に反応させて目的化合物
を得た。

融点: 300°C 以上

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 200MHz) : δ
(ppm)

11.3 (1, broad s, NH-1)、6.02
(1, s, H-1) ($J_{1'2'} = 0\text{Hz}$)、4.5
1 (1, m, H-4')、4.49, 4.32 (2, d
およびd. d, H-5')

($J_{4'5'} = 0.3, 7, J_{5'5''} = 14\text{Hz}$
z)、4.20 (1, t, H-3') ($J_{2'3'} =$
5.1Hz、 $J_{3'4'} = 5.1\text{Hz}$)、4.04
(1, d, H-2')

($J_{2'3'} = 5.1\text{Hz}$)、2.41 (3, s, C
 H_3-8)、IR (ヌジヨール) : cm^{-1} : 1678

UV (水) : λ_{max} 199nm ($\epsilon = 2.10 \times 10^4$)

237nm ($\epsilon = 9.07 \times 10^3$)

270nm ($\epsilon = 1.08 \times 10^4$)

【0025】実施例3

3-1: 式(6)の化合物(式中、 $X = \text{ベンジル}$ 、 R
 $1' \sim R^{3'} = \text{アセチル}$)の合成

原料化合物として実施例1の1-2で調製した化合物を
使用し、メチルアミンの代わりにフェネチルアミンを用
い、 60°C で33時間反応させる以外は実施例1の1-
3から1-6と同様に反応させて目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) : δ (ppm)

12.0 (1, broad s, NH-7)、10.4
(1, broad s, NH-1)、7.28~7.3
6 (5, m, ベンゼンのプロトン)、6.44 (1,
d, H-1') ($J_{1'2'} = 3.3\text{Hz}$)、6.0

14

9 (1, d. d, H-2') ($J_{1'2'} = 3.3\text{Hz}$
z、 $J_{2'3'} = 6.2\text{Hz}$)、5.82 (1, t,
H-3')

($J_{2'3'} = 6.2\text{Hz}$ 、 $J_{3'4'} = 6.2\text{Hz}$
z)、4.11, 4.43 (2, 各d. d, H-5')
($J_{4'5'} = 3.3, 7.0\text{Hz}$ 、 $J_{5'5''} =$
11Hz)、4.26~4.35 (1, m, H-4')
4.16 (3, s, CH_2-8)

2.04, 2.12, 2.12 (9, 各s, アセチル)

10 IR (CHCl_3) : cm^{-1} : 3000, 1745, 1
703

【0026】3-2: 式(II)の化合物(式中、 $X = \text{ベ}$
ンジル、 $R^1 = R^2 = \text{H}$)の合成

3-1で得られた化合物を実施例2の2-2
と同様に反応させて目的化合物を得た。

融点: 216°C (分解)

$[\alpha]_D$ (水) : -17.1°

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_4$ として

20 計算値(%) C: 54.54, H: 4.85, N: 1
4.97

実測値(%) C: 54.36, H: 4.81, N: 1
4.67

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 200MHz) : δ
(ppm)

13.6 (1, broad s, NH-7)、11.2
(1, broad s, NH-1)、7.30 (5, n
arrow m, ベンゼンのプロトン)、6.10

(1, d, H-1') ($J_{1'2'} = 6.2\text{Hz}$)、
4.74 (1, t, H-2') ($J_{1'2'} = 6.2$
Hz、 $J_{2'3'} = 4.8\text{Hz}$)、4.11 (1,
d. d, H-3') ($J_{2'3'} = 4.8\text{Hz}$ 、 J

$3'4' = 3.3\text{Hz}$)、3.99 (2, s, CH_2
-8)、3.85 (1, d. d. d, H-4') (J
 $3'4' = 3.3\text{Hz}$ 、 $J_{4'5'} = 2.2, 3.6$
Hz)、3.45, 3.62 (2, 各d. d, H-

5')
($J_{4'5'} = 2.2, 3.6\text{Hz}$ 、 $J_{5'5''} = 12$
Hz)、IR (ヌジヨール) : cm^{-1} : 3320, 17

85

UV (水) : λ_{max} 200nm ($\epsilon = 3.53 \times 10^4$)

273nm ($\epsilon = 1.58 \times 10^4$)

【0027】3-3: 式(I)の化合物(式中、 $X = \text{ベ}$
ンジル、 $R^1 = R^2 = \text{イソプロピリデン}$)の合成

3-1で得られた化合物を用い、実施例1の1-7およ
び1-8と同様に反応させて目的化合物を得た。

融点: 171°C

$[\alpha]_D$ (ピリジン) : $+43.3^\circ$

50 元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

15

計算値 (%) C: 57.96、H: 5.35、N: 13.52

実測値 (%) C: 57.59、H: 5.06、N: 13.19

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 200MHz): δ (ppm)

11.2 (1, broad s, NH-1)、7.20

~7.37 (5, m, ベンゼンのプロトン)、6.34 (1, s, H-1') ($J_{1' \cdot 2'} = 0\text{Hz}$)、4.

83 (1, d, H-2') ($J_{1' \cdot 2'} = 0\text{Hz}$ 、J 10

2' , 3' = 5.5Hz)、4.74 (1, narro

16

w m, H-4')、4.73 (1, d, H-3') ($J_{2' \cdot 3'} = 5.5\text{Hz}$)、3.88, 4.60 (2, 各d. d, H-5')

($J_{4' \cdot 5'} = 0, 3.0$ 、 $J_{5' \cdot 5'} = 14\text{Hz}$)、4.15 (2, s, $\text{CH}_2\text{-8}$)、1.23, 1.43 (6, 各s, イソプロピリデンのメチル)

IR (ヌジヨール): cm^{-1} : 1690

UV (メタノール): λ_{max} 206nm ($\epsilon = 2.15 \times 10^4$)

240nm ($\epsilon = 1.32 \times 10^4$)

264nm ($\epsilon = 1.11 \times 10^4$)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.